

## گسترش مدل چرخه سلولی سرطان

محمد کیانپور<sup>۱</sup>، طاهره اکبریان

گروه ریاضی کاربردی، دانشگاه گیلان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۵

چکیده: در این مقاله یک مدل ریاضی تاخیری از چرخه سلولی را بررسی می‌کنیم. با اصلاح و بهبود مدل با افزودن تغییرات سمیت دارو و ارائه یک تابع لیاپانوف به بررسی پایداری مدل جدید می‌پردازیم. در ادامه با بدست آوردن یک معیار برای کنترل مطلوب، نشان می‌دهیم که با اعمال دارودهی مطابق این معیار، سیستم به سمت نقطه تعادل سلامت میل خواهد کرد.

**واژه‌های کلیدی:** معادلات دیفرانسیل تاخیری، نقطه تعادل، مدل‌های ریاضی سرطان، معیار پایداری لیاپانوف.

**رده‌بندی ریاضی:** ۳۷B۲۵، ۴۷E۰۵.

### ۱- مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان می‌باشد. طراحی مدل‌های ریاضی برای درمان سرطان سابقه‌ی طولانی دارد که می‌توان به کارهای [۱، ۲، ۳ و ۴] اشاره کرد. تلاش‌ها و تحقیقات به‌دست آمده در رابطه با بیولوژی و درمان تومورها روز به‌روز در حال پیشرفت است و روش‌های درمانی مختلفی مانند شیمی درمانی، جراحی و پرتو درمانی و هورمون درمانی برای درمان سرطان به‌کار می‌روند. معادلات ریاضی فراوانی برای توصیف تغییرات جمعیت سلولی در چرخه سلولی ارائه شده است. بسیاری از محققان در جستجو برنامه‌ی دارویی دقیقی برای درمان سرطان می‌باشند، به‌عنوان مثال کوجوکارو و آگور زمان دارودهی را برای فاز خاصی از چرخه سلولی بررسی کردند [۵]. همچنین پانتا و آدام اثر شیمی درمانی را روی فاز خاصی از چرخه سلولی مطالعه کردند و بهترین دوره دارودهی را برای مدل ساده‌ای بدست آوردند [۶].

پژوهش‌های فراوانی در مورد مدل‌سازی سلول‌ها در فازهای مختلف چرخه‌ی تکثیر سلولی انجام شده است که از جمله آن‌ها [۷ و ۸] می‌باشد. بررسی برهم کنش سلول‌های سرطانی در چرخه سلولی و سلول‌های ایمنی و یک داروی عمل‌کننده در یک فاز خاص در [۹] آمده است. در این مدل سلول‌های سرطانی در حال سکون در نظر گرفته نشده است. همچنین ویلاسانا در سال ۲۰۰۱، یک مدل از تقابل سلول‌های سرطانی با سلول‌های ایمنی و داروهای شیمیایی را ارائه داد [۱۰]. در سال ۲۰۰۳، ویلاسانا و رادونسکایا یک مدل با معادلات دیفرانسیل تاخیری را ارائه نمودند [۱۲]. ویلاسانا و اوکوا در سال ۲۰۰۴ با بسط و اصلاح مدل‌های اولیه، مدل جدیدی ارائه نمودند [۱].

بعضی از داروهای شیمی‌درمانی مخصوص چرخه سلولی هستند. این داروها برای تخریب سلولی، فرایند بیوشیمیایی ویژه‌ای دارند و فقط در بعضی فازهای چرخه سلولی موثرند. به‌عنوان مثال، Paclitaxel در فاز S عمل می‌کند. اکثر داروهای شیمی‌درمانی دارای سمیت بالایی برای سایر سلول‌های بدن از جمله سلول‌های ایمنی هستند. از این‌رو بررسی تاثیر دارو بر سلول‌های ایمنی با توجه به اثرات جانبی داروهای شیمیایی، مسئله‌ی مهمی است. بنابراین در این مقاله برای بررسی تاثیر داروهای شیمیایی بر سلول‌های ایمنی، تغییرات سمیت داروی شیمیایی را به‌صورت یک معادله دیفرانسیل به مدل اضافه کرده‌ایم. از طرف دیگر استفاده از تابع لیاپونوف برای سیستم‌های کنترلی اخیراً مورد توجه قرار گرفته است [۱۱ و ۱۲].

در این مقاله با بررسی مدل چرخه سلول [۱] و توسعه آن یک معیار مطلوب برای پایداری سیستم جدید ارائه می‌کنیم به‌طوری که داروهای مطابق این الگو سبب حرکت سیستم به سمت نقطه سلامت گردد.

## ۲- معادلات مدل

مدل مورد بررسی در این مقاله، تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی در چرخه سلولی، سلول‌های ایمنی، غلظت داروی شیمیایی و سمیت ناشی از آن را شامل می‌شود. تقسیم سلولی (میتوز) که در آن هسته و سپس بقیه سلول تقسیم می‌گردد، چرخه سلولی خوانده می‌شود که شامل چهار مرحله:  $G_1$ ،  $G_2$ ، S و M است. مرحله  $G_1$  فاز استراحت نامیده می‌شود. در مرحله S، سلول DNA می‌سازد و DNA خود را دو برابر می‌کند. در مرحله  $G_2$ ، سلول RNA می‌سازد و سپس سلول وارد مرحله میتوز می‌گردد. در مرحله M تقسیم سلولی صورت می‌گیرد. در این مدل تاثیر مخرب دارو روی سلول‌های سرطانی و علاوه بر آن روی سلول‌های ایمنی نیز در نظر گرفته شده است.  $T_I(t)$  و  $T_M(t)$  نشان‌دهنده جمعیت سلول‌های توموری

در فاز میانی (G1, S, G2) و جمعیت سلول‌های توموری در فاز میتوز می‌باشند.  $u(t)$ ،  $I(t)$  و  $s(t)$ ، به ترتیب جمعیت سلول‌های ایمنی بدن، غلظت دارویی و سمیت دارویی را نشان می‌دهند. زمان توقف سلول در فاز میانی با  $\tau$  نمایش داده شده است. فاز میتوز در مقایسه با فاز میانی یک مرحله خیلی کوتاه است، بنابراین تاخیر زمانی در مرحله میتوز در نظر گرفته نشده است. در مدل ارائه شده در این مقاله فرض شده است داروی شیمیایی تزریق شده به بیمار آن با پلاسمای خون مخلوط شده و تاثیر خود را بر بافت سرطانی می‌گذارد. همچنین رقابت سلول‌های ایمنی و سلول‌های سرطانی بصورت شکار-شکارچی فرض شده است و به منظور سهولت در انجام محاسبات غلظت دارو با استفاده از قانون اثر-جرم به صورت حاصل ضرب ظاهر شده است. در این مقاله گسترش یافته مدلی را که در [۱] مورد بررسی قرار گرفته است به صورت زیر بیان می‌کنیم:

$$\frac{dT_I(t)}{dt} = \gamma a_\tau T_M - c_\tau T_I(t)I(t) - d_\tau T_I(t) - a_\tau T_I(t - \tau)$$

$$\frac{dT_M(t)}{dt} = a_\tau T_I(t - \tau) - d_\tau T_M(t) - a_\tau T_M(t) - c_\tau T_M(t)I(t) - k_\mu T_M(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = k + \frac{\rho I(t)(T_I(t) + T_M(t))^n}{\alpha + (T_I(t) + T_M(t))^n} - c_\tau T_I(t)I(t) - c_\tau T_M(t)I(t) - d_I I(t) - k_\nu uI(t)$$

$$\frac{du(t)}{dt} = V - \gamma u(t)$$

$$\frac{ds(t)}{dt} = u(t) - \sigma s(t)$$

با شرایط اولیه‌ی زیر:

$$T_I(t) = \phi_I(t) \quad t \in [-\tau, 0], \quad T_M(0) = T_{M0}, \quad I(0) = I_0, \quad u(0) = u_0, \quad s(0) = s_0.$$

معادله اول تغییرات جمعیت سلول‌های توموری در فاز میانی (G1, S, G2) را توصیف می‌کند، معادله دوم تغییرات جمعیت سلول‌های توموری در فاز میتوز، معادله سوم تغییرات جمعیت سلول‌های ایمنی بدن، معادله چهارم تغییرات غلظت دارویی و معادله پنجم که به این مدل اضافه شده است، سمیت دارویی را بیان می‌کند. عبارات  $d_\tau T_I$ ،  $d_\tau T_M$  و  $d_I I(t)$  به ترتیب نرخ مرگ طبیعی سلول‌های سرطانی را در فاز میتوز و فاز میانی و نرخ مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی را نشان می‌دهند. عبارات  $T_I I$  و  $T_M I$  با ضرایب  $c_i$  موجود در مدل نرخ مرگ سلول-

های سرطانی توسط سلول ایمنی را نشان می‌دهند و برعکس. جمله رشد غیرخطی سلول‌های ایمنی در اثر تحریک سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد. پارامترهای  $\alpha$ ،  $n$  و  $\rho$  وابسته به نوع تومور مشاهده شده و سلامتی دستگاه ایمنی می‌باشند.  $k$  نشان‌دهنده یک منبع ثابت رشد سلول‌های ایمنی می‌باشد. عبارت  $a_1 T_1(t - \tau)$ ، نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میانی به فاز میتوز را نشان می‌دهد، سلولی که اکنون در ابتدای فاز میتوز است  $\tau$  روز قبل در شروع فاز میانی بوده است.  $\gamma$  نیمه‌عمر دارو در بدن می‌باشد. معادله آخر رابطه میان میزان سمیت دارو و میزان غلظت آن در بدن را نمایش می‌دهد.  $V$  نشان‌دهنده دوز داروی دریافتی می‌باشد.  $\sigma$  نشان‌دهنده نرخ کاهش میزان سمیت در بدن می‌باشد. پارامترهای مدل در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: مقادیر پارامترها برای یک بیمار فرضی

پارامتر	مقدار	پارامتر	مقدار
$\tau$	۰/۹۲	$c_\tau$	۰/۹
$a_1$	۰/۹۸	$c_\phi$	۰/۰۸۵
$a_\phi$	۰/۸	$k$	۰/۰۳۶
$d_1$	۰/۲۹	$\alpha$	۰/۲
$d_\tau$	۰/۱۱	$\rho$	۰/۱
$d_\tau$	۰/۴	$\gamma$	۰/۰۳
$c_1$	۰/۹	$k_1$	۰/۴۷
$c_\tau$	۰/۸۵	$k_\tau$	۰/۴۹
$\sigma$	۰/۵		

### ۳- معیار کنترل

در این قسمت معیار پایداری سیستم را حول یکی از نقاط تعادل سیستم بررسی می‌کنیم.

**قضیه ۱:** فرض کنیم  $x_e = 0$  یکی از نقاط تعادل سیستم  $\dot{x} = f(x)$  و  $D \subset R^n$  قلمروی شامل مبدا باشد. در این صورت اگر  $V : D \rightarrow R$  تابعی پیوسته و مشتق‌پذیر باشد که برای آن داشته باشیم:

$$-1 \quad V(x) \text{ معین مثبت است.}$$

۲-  $\dot{V}(x)$  معین منفی است.

۳- اگر  $\|x\| \rightarrow \infty$  در آن صورت  $V(x) \rightarrow \infty$ .

آن گاه  $x_e = 0$  نقطه تعادل پایدار مجانبی جامع سیستم است.

اثبات: به [۱۳] مراجعه شود.

از بین نقاط تعادل سیستم نقطه  $E$  را بررسی می‌کنیم، از آن جهت این نقطه دارای اهمیت است که جمعیت سلول‌های توموری آن صفر می‌باشد. نقطه تعادل مذکور برابر است با

$$E = (0, 0, \frac{k}{d_1}, 0, 0).$$

قضیه ۴: نقطه تعادل  $E$  پایدار مجانبی است اگر در شرط زیر صدق کند:

$$u > \frac{a_r T_M(t)}{k_r T_M(t) + \mu k_r I (I - \frac{k}{d_1})} \quad (1)$$

$$\mu = \min \left\{ \frac{c_1}{\frac{\rho I_0}{\alpha} + \frac{c_r k}{d_1}}, \frac{c_r}{\frac{\rho I_0}{\alpha} + \frac{c_r k}{d_1}} \right\}.$$

سیستم به‌ازای هر شرط اولیه‌ای در صورت پیروی از شرط فوق به سمت نقطه تعادل سلامت میل خواهد کرد.

اثبات: برای بررسی پایداری تابع لیاپانوف را به‌صورت زیر در نظر می‌کنیم:

$$V = c(T_I(t) + T_M(t)) + \frac{a}{r} \left( I(t) - \frac{k}{d_1} \right)^r + eu + fs.$$

به‌راحتی مشتق  $V$  به‌صورت زیر بدست می‌آید:

$$\dot{V} = c(\dot{T}_I(t) + \dot{T}_M(t)) + a\dot{I}(t) \left( I(t) - \frac{k}{d_1} \right)^{r-1} + eu + fs.$$

پس از انجام محاسبات خواهیم داشت:

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= -c(d_{\uparrow}T_I + d_{\uparrow}T_M) - ad_{\downarrow}(I - \frac{k}{d_{\downarrow}})^{\uparrow} - \frac{ak\rho}{d_{\downarrow}} \frac{I(T_I + T_M)}{\alpha + (T_I + T_M)} - ad_{\downarrow}^{\uparrow}(c_{\uparrow}T_I + c_{\uparrow}T_M) \\
&= + \frac{IT_I}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c\alpha + a\rho I_{\circ} + \frac{c_{\uparrow}ak\alpha}{d_{\downarrow}}] + \frac{IT_I}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c + \frac{c_{\uparrow}ak}{d_{\downarrow}}] \\
&= + \frac{IT_M}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c\alpha + a\rho I_{\circ} + \frac{c_{\uparrow}ak\alpha}{d_{\downarrow}}] + \frac{IT_M}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c + \frac{c_{\uparrow}ak}{d_{\downarrow}}] \\
&\quad + ca_{\uparrow}T_M + \frac{ak_{\uparrow}kuI}{d_{\downarrow}} - ck_{\downarrow}\mu T_M - ak_{\downarrow}\mu I^{\uparrow} + u(f - e\gamma) + (eV - f\sigma s).
\end{aligned}$$

اگر در رابطه بالا تمام عبارات منفی باشند آن‌گاه مشتق تابع لیاپانوف منفی خواهند بود، لذا با فرض کوچک بودن  $f$  و  $e$ ، کافی است جملات با ضرایب مثبت را کوچک‌تر از صفر قرار دهیم؛ یعنی

$$\begin{aligned}
\frac{IT_I}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c\alpha + a\rho I_{\circ} + \frac{c_{\uparrow}ak\alpha}{d_{\downarrow}}] < 0, & \quad \frac{IT_I}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c + \frac{c_{\uparrow}ak}{d_{\downarrow}}] < 0 \\
\frac{IT_M}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c\alpha + a\rho I_{\circ} + \frac{c_{\uparrow}ak\alpha}{d_{\downarrow}}] < 0, & \quad \frac{IT_M}{\alpha + (T_I + T_M)} [-c_{\uparrow}c + \frac{c_{\uparrow}ak}{d_{\downarrow}}] < 0 \\
ca_{\uparrow}T_M + \frac{ak_{\uparrow}kuI}{d_{\downarrow}} - ck_{\downarrow}\mu T_M - ak_{\downarrow}\mu I^{\uparrow} < 0
\end{aligned}$$

که در این صورت خواهیم داشت:

$$a < \min \left\{ \frac{c_{\downarrow}}{\frac{\rho I_{\circ}}{\alpha} + \frac{c_{\uparrow}k}{d_{\downarrow}}}, \frac{c_{\uparrow}}{\frac{\rho I_{\circ}}{\alpha} + \frac{c_{\uparrow}k}{d_{\downarrow}}} \right\} c \quad (2)$$

$$c < \frac{a(d_{\downarrow}k_{\uparrow}\mu I^{\uparrow} - kk_{\downarrow}\mu I)}{-k_{\downarrow}\mu T_M d_{\downarrow} + aT_M d_{\downarrow}} \quad (3)$$

با جایگذاری (۲) در (۳)، شرط زیر بدست می‌آید:

$$u > \frac{aT_M(t)}{k_{\downarrow}T_M(t) + \mu k_{\uparrow}I(I - \frac{k}{d_{\downarrow}})},$$

که در آن

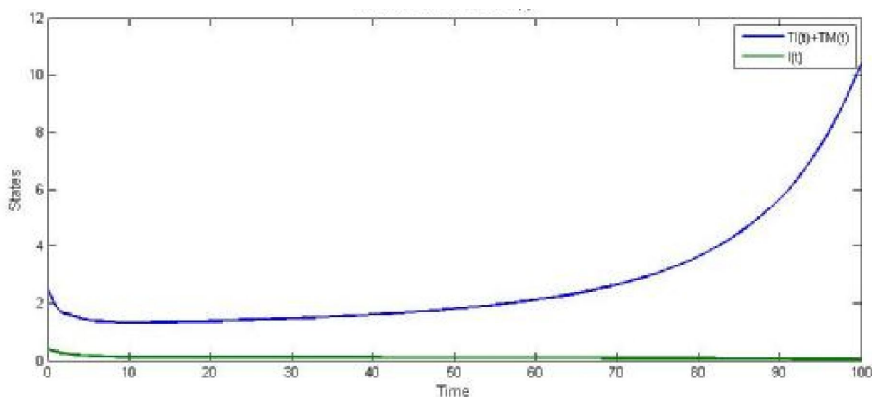
$$\mu = \min \left\{ \frac{c_1}{\frac{\rho I_0}{\alpha} + \frac{c_1 k}{d_1}}, \frac{c_2}{\frac{\rho I_0}{\alpha} + \frac{c_2 k}{d_2}} \right\}.$$

#### ۴- دارو دهی

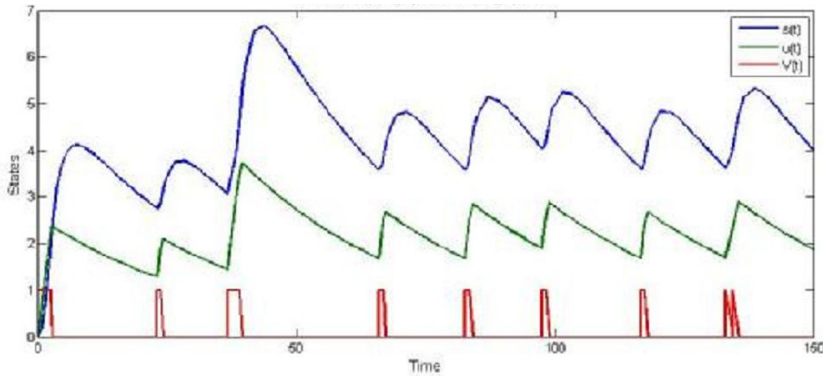
در این بخش بنا بر شرایط اولیه‌ی

$$T_I(0) = 1/2, T_M(0) = 1/3, I(0) = 0/4, u(0) = 0, s(0) = 0$$

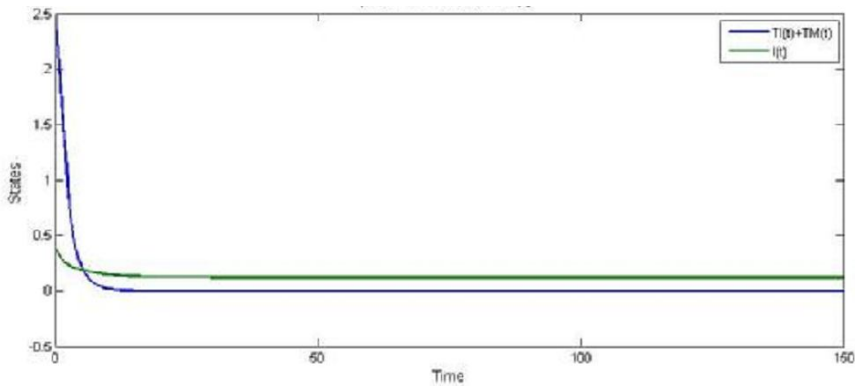
برای یک بیمار فرضی و پارامترهای جدول ۱، ابتدا رفتار سیستم را بدون اعمال دارو شبیه‌سازی می‌کنیم و می‌بینیم که سیستم به سمت یکی دیگر از نقاط تعادل سیستم که منجر به مرگ بیمار می‌شود میل می‌کند. شکل ۱ این تغییرات را نشان می‌دهد و شکل ۲ تغییرات سمیت، غلظت و دوز دارو را بنا بر معیار لیاپانوف نشان می‌دهد و شکل ۳ تغییرات جمعیت سلول‌های توموری و ایمنی را در حضور دارو با اعمال شرط دارو دهی بدست آمده براساس قضیه ۲ نشان می‌دهد.



شکل ۱: تغییرات جمعیت کل سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی در غیاب دارو



شکل ۲: الگوی دارودهی مطابق معیار لیپانوف به همراه تغییرات غلظت و سمیت دارو.



شکل ۳: تغییرات جمعیت کل سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی در صورت دارودهی مطابق با شکل ۲.

## ۵- نتیجه‌گیری

در این مقاله با اعمال تغییرات سمیت دارو، یک سیستم تاخیری از چرخه سلولی سرطان به دست آمد. با بررسی پایداری سیستم حول نقطه تعادل سلامت، یک شرط کافی جهت اعمال کنترل به سیستم به دست آمد به طوری که سبب پایداری مجانبی سیستم گردد. اعمال این شرط بر یک سیستم فرضی با پارامترهای جدول ۱، درستی نتایج حاصله را تایید می‌کند، زیرا همان‌طور که شکل ۳ نشان می‌دهند با افزایش زمان کاهش جمعیت سلول‌های توموری و حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل سلامت رخ می‌دهد.



## مراجع

- [1] Villasana, M. and Ochoa, G. (2004), Heuristic design of cancer chemotherapies, *IEEE Transactions of Evolutionary Computation*, **8**, 513–521.
- [2] Villasana, M. and Radunskaya, A. (2003), A delay differential equation of the model for tumor growth, *Journal of Mathematical Biology*, **47**, 270–294.
- [3] Heydari, A., Farahi, M.H. and Heydari, A.A. (2006), Optimal control of treatment of tuberculosis, *International Journal of Applied Mathematics*, **194**, 389–404.
- [4] Yafia, R. (2006), Dynamics analysis and limit cycle in a delayed model for tumor growth with quiescence, *Nonlinear Analysis: Modeling and Control*, **11**, 95–110.
- [5] Cojocaru, L. and Agur, Z. (1992), A theoretical analysis of interval drug dosing for cell-cycle-phase-specific drugs, *Math. Biosci.*, **109**, 85–97.
- [6] Panetta, J.C. and Adam, J. (1995), A mathematical model of cycle-specific chemotherapy, *Math. Comput. Modeling*, **22**(2), 67–82.
- [7] Birkhead, B.G., Rakin, E.M., Gallivan, S., Dones, L. and Rubens, R.D. (1987), A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy, *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, **23**(9), 1421–1427.
- [8] Webb, G.F. (1992), A cell population model of periodic chemotherapy treatment, *Biomedical Modelling and Simulation*, 83–92.
- [9] Villasana, M. and Radunskaya, A. (2003), A delay differential equation model for tumor growth, *Journal of Mathematical Biology*, **47**, 270–294.
- [10] Villasana, M. (2001), A delay differential equation model for tumor growth, *Ph.D. dissertation*, Claremont University, United State of America.
- [11] Ghaffari, A. and Nasserifar, N. (2009), Mathematical modeling and Lyapunov based drug administration in cancer chemotherapy, *Iranian Journal of Electronical and Electrical Engineering*, **5**(3), 151–158.
- [12] Ghaffari, A., Azizi, K. and Amini, M.R. (2011), Mathematical modelling of Cancer and designing of an optimal Lyapunov-Based Chemotherapy, *Journal of Isfahan Medical School (JIMS)* (In Press).
- [13] Khalil, H.K. (2002), *Nonlinear Systems*, 3<sup>rd</sup> edition, Prentice-Hall, New York.

## Extension of Cell Cycle Model

Mohammad Keyanpour, Tahereh Akbarian

Department of Applied Mathematics, University of Guilan, Rasht, Iran

### Abstract

In this paper we consider a delayed mathematical model of cell cycle. Adding drug toxicity, the model is modified and developed. A proper Lyapunov function is suggested for stability analysis. Furthermore, by obtaining a criterion for appropriate control, it is shown that any treatment strategy which satisfies the criterion, causes the system converge to tumor free equilibrium point.

**Keywords:** Delay differential equations, Equilibrium point, Mathematical modeling of cancer, Lyapunov stability criterion.

**Mathematics Subject Classification (2000):** 37B25, 47E05.